



Předčasná puberta

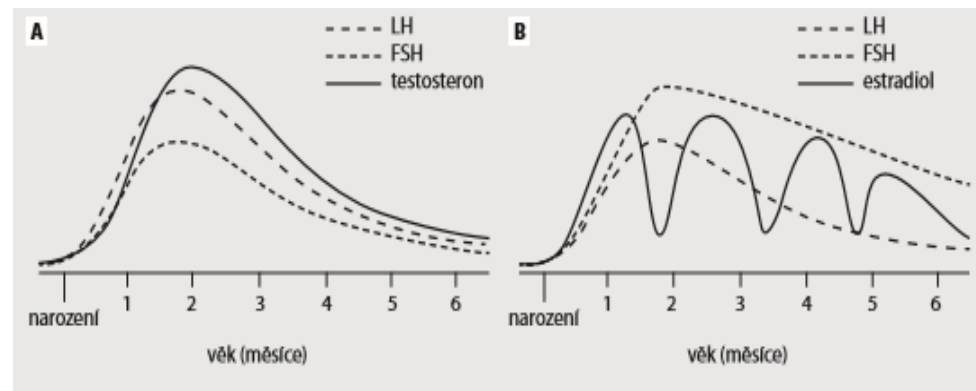
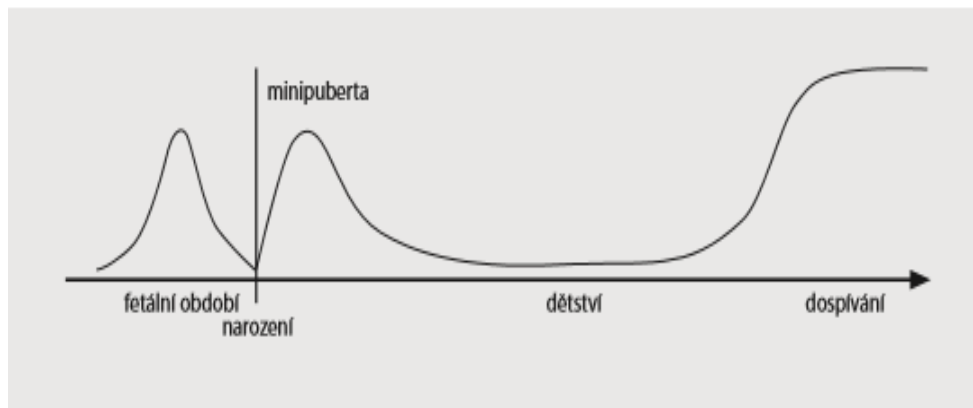
M. Šnajderová

Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prezentace je upravena do podoby, kterou lze uveřejnit na internetu pro vzdělávání studentů lékařské fakulty. Není určena ke kopírování a šíření bez souhlasu autora.

Z prezentace byly odstraněny fotografie pacientů a podklady, ke kterým se vztahují autorská práva.

Tři období aktivity osy hypotalamus–hypofýza gonády



Během **fetálního života** aktivita vrcholí ve střední gestaci, potom klesá do porodu (supresní působení placentárních hormonů, zvláště estrogenů).

Při **narození** jsou koncentrace gonadotropinů nízké.

Kolem 1 týdne věku se reprodukční osa opět aktivuje.

Postnatální vzestup gonadotropinů (**minipuberta**) vede k produkci pohlavních hormonů u chlapců i u dívek.

Po **vrcholu** ve věku 1–3 měsíce aktivita osy postupně klesá, je nízká po celé dětství, až do počátku dospívání.

Postnatální sekrece gonadotropinů a pohlavních hormonů u chlapců (A) a u dívek (B).

Koncentrace gonadotropinů narůstají od 1. týdne života, vrcholí v 1–3 měsících věku a poté klesají do 6. měsíce.

U **chlapců** jsou koncentrace **LH vyšší než u dívek**;

u **dívek naopak převažuje FSH**, koncentrace zvýšené až do věku 3–4 let.

Koncentrace **testosteronu u chlapců** stoupají vlivem stimulace cestou LH s jasným **vrcholem v 1–3 měsících věku**, zatímco koncentrace **estradiolu u dívek kolísají** zřejmě v souvislost i s fázemi růstu a atrofie ovariálních folikulů a následně **klesají ve 2. roce života.**

Minipuberta a její význam

- **U obou pohlaví vede k přechodné aktivaci gonád.**
- **U chlapců:** koncentrace testosteronu **vrcholí ve věku 1–3 měsíců**, poté klesá sekrece LH i testosteronu. Roste penis, zvětšuje se objem varlat, stoupá počet gamet, Leydigových i Sertoliho buněk. Zřejmě i **vliv na neurobehaviorální vývoj** (mužský typ chování již v batolecím věku). Též jsou *možné přechodné androgenní projevy na kůži* – hypertrofie mazových žlázek, akné, vzácněji pubické ochlupení.
- **Dívky:** význam není zcela jasný. **Vyšší koncentrace FSH než u chlapců.** Zvýšené hormonální hladiny déle než u chlapců. Vyžívání ovariálních folikulů, stoupá koncentrace estradiolu, **vrchol obvykle 2.–4. měsíc** po narození. V 1. a 2. roce života se může objevit velký ovariální folikul („ovariální cysta“). Vliv estradiolu na vývoj mléčné žlázy a dělohu. Přechodně též stoupá sekrece hormonů z buněk granulózy – inhibinu B a anti-mülleriánského hormonu (AMH).
- **V prvních měsících života lze budoucí funkci osy hypotalamus– hypofýza–gonády spolehlivě posoudit.**
- Vysoké „postmenopauzální“ sérové koncentrace gonadotropinů u dívek s Turnerovým syndromem a ovariální dysgenezí, mohou přetrvávat až do 4–6 let věku.
- Postnatální involuce zevního genitálu u chlapců s hypogonadotropním hypogonadismem v období minipuberty, kdy očekáváme mírné zvětšení genitálu a objemu varlat.

Puberta: definice

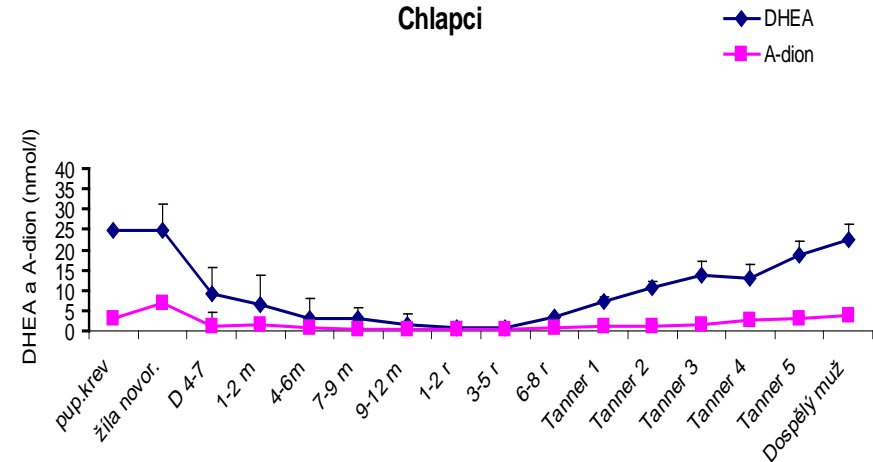
- **Puberta** je komplexní proces somatického a psychologického vývoje.
- Začíná v průběhu fetálního vývoje, vrcholí dosažením pohlavní zralosti a schopností reprodukce (**ovulace** u dívek a **spermatogeneze** u chlapců).
- Podmínkou je **normální funkce reprodukční osy** hypotalamus-hypofýza-gonády.

Adrenarché

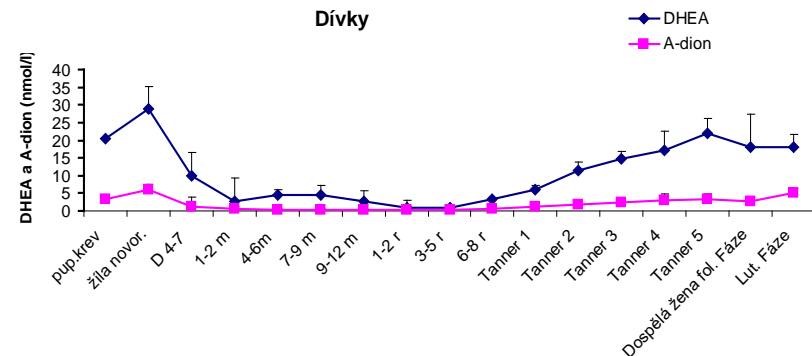
Proces **zrání kůry nadledvin**. Stoupá sekrece prekurzorů adrenálních androgenů, *obvykle ve věku 5–8 let*.

Nástup je podmíněn rozvojem **zona reticularis** nadledvin a expresí a maturací **enzymatických systémů**.

Chlapci



Dívky



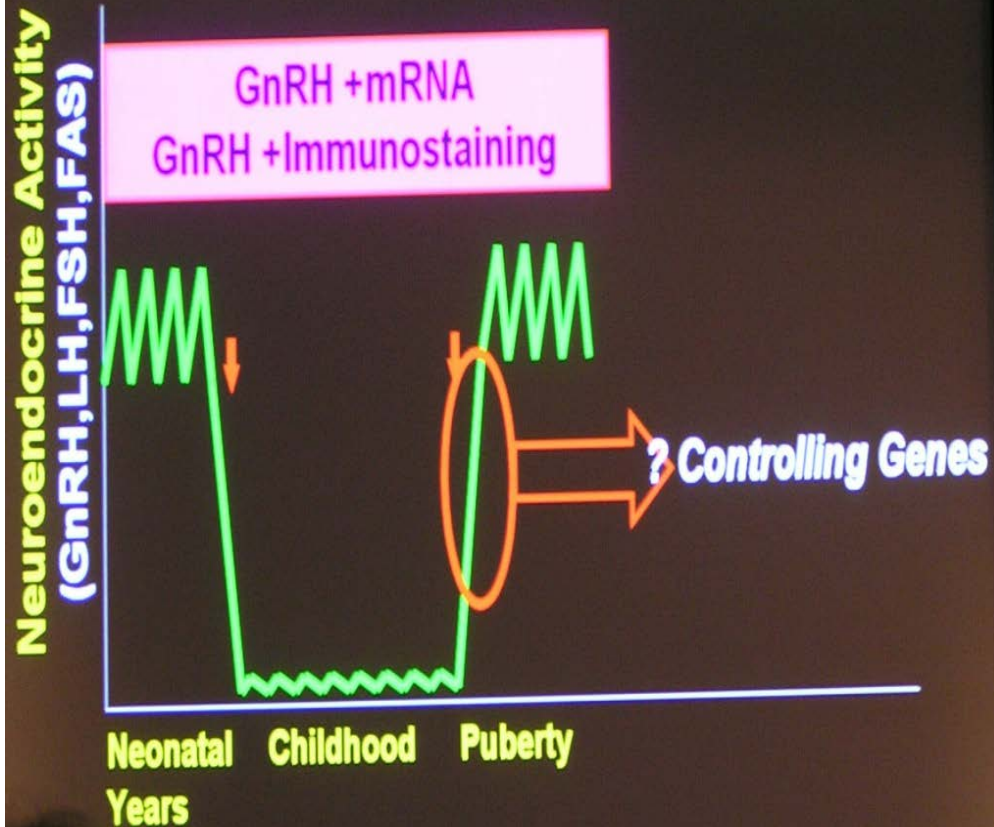
Gonadarché

- **Gonadarché** (aktivace gonád) je počátkem skutečného dospívání (puberty v užším slova smyslu).
- **Odbrzdnění pulsatilní sekrece GnRH v hypotalamu je klíčové.** GnRH stimuluje tvorbu LH a FSH. Gonadarché je vyvolána **interakcí hypotalamu, hypofýzy a gonád.**

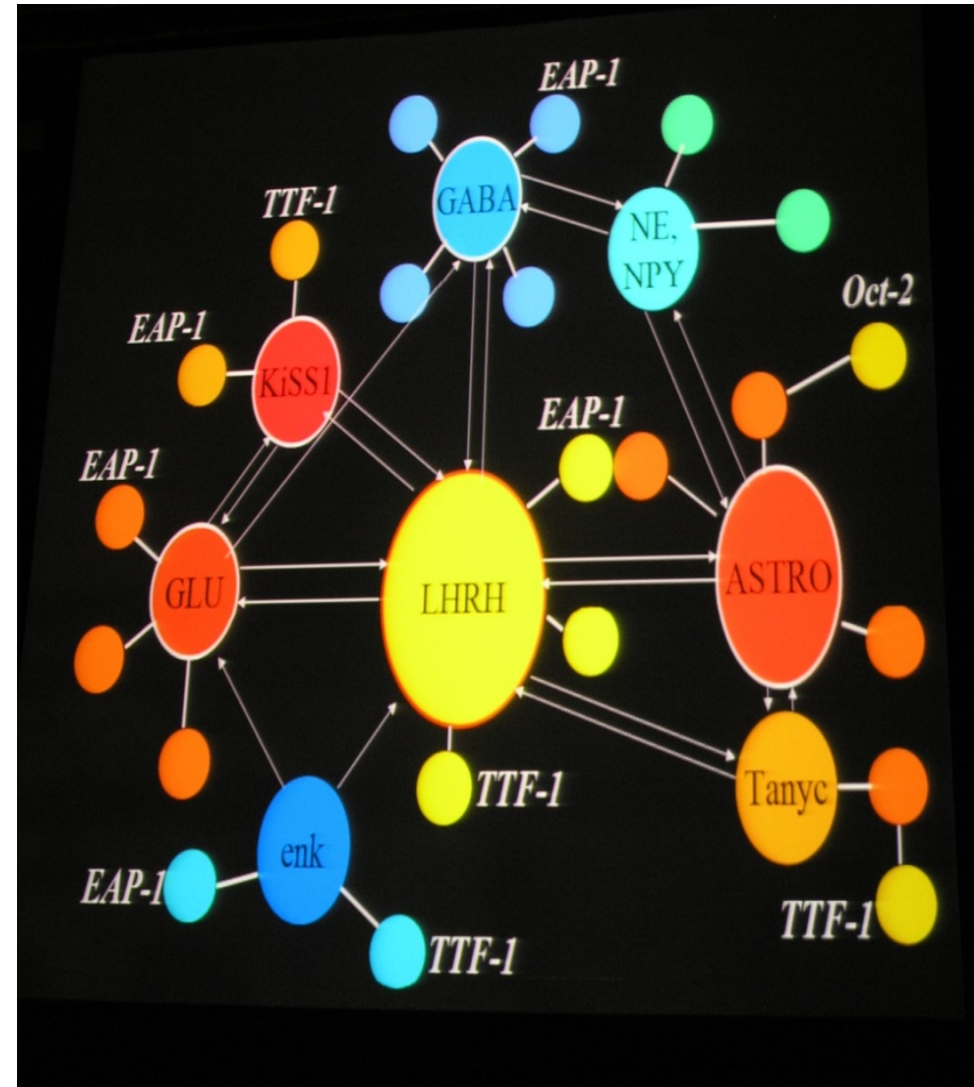
Regulace nástupu puberty je složitá:

- aktivace excitačních vstupů do neuronové sítě GnRH
- ↓ transsynaptického inhibičního tonusu GABA neuronů
- ↑ tvorby norepinefrinu, neuropeptidu Y a glutamátu.
- **Vliv dalších centrálních neurotransmiterů** (oxytocin, endotelin, galanin, pituitární peptid aktivující adenylátcyklázu a melatonin).
- **Klíčová role při spuštění gonadarché:**
- *gen KISS*, jeho produkt **kisspeptin** a **gen pro jeho receptor GPR54.**
- Vliv dalších regulačních proteinů: **gen MKRN3** - inhibiční vliv na tvorbu GnRH a tím na celou reprodukční osu. Též významné periferní signály.

Neuroendocrine Activity of the Reproductive Axis Across Life in Humans



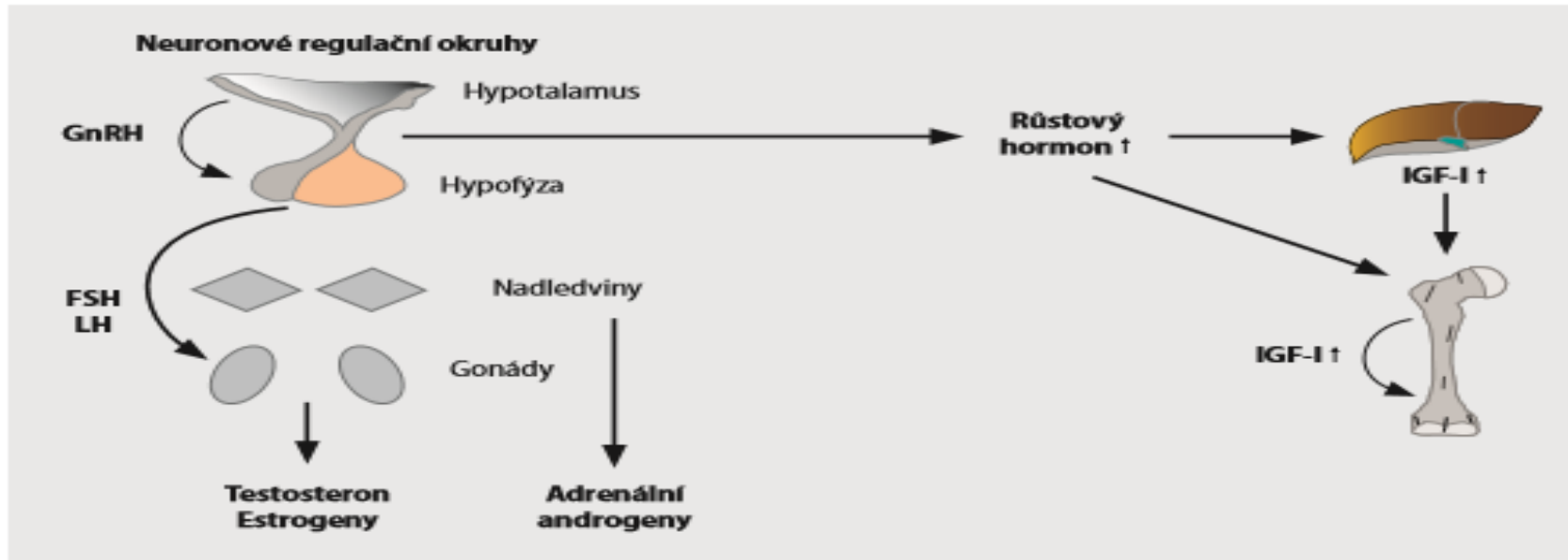
- Více genů
- Zevní prostředí
- Další faktory (stav výživy, disruptory ...)



Regulace nástupu puberty

Ojeda S. ESPE-LWPES, Lyon, 2005.

Hormonální regulace dospívání.



Na počátku dochází k **reaktivaci sekrece GnRH z hypothalamických neuronů**. GnRH má v periferní cirkulaci ultrakrátký poločas. Působí výhradně v hypothalamo-hypofyzárním systému. Na pulsy GnRH odpovídá hypofýza pulzatilní sekrecí gonadotropinů (FSH a LH).

Gonadotropiny proudí periferní krví k pohlavním žlázám, tyto aktivují a stimulují v nich sekreci příslušných pohlavních hormonů. Paralelně stoupá **sekrece růstového hormonu**, která dosahuje celoživotního maxima. Růstový hormon stimuluje sekreci IGF-I, a to jak endokrinní (v játrech, měřitelnou podle koncentrace v periferní krvi), tak parakrinní a autokrinní (v růstových zónách dlouhých kostí, nezjistitelnou v periferní krvi). Obě tyto složky sekrece IGF-I stimuluji růst dlouhých kostí.

Na pozadí těchto událostí pokračuje sekrece **adrenálních androgenů** v zóně reticularis, která začala ve fázi adrenarche

Začátek puberty: první somatické projevy

Předčasná puberta



**Průměrný věk
10,6-12 r**

Opožděná puberta



8 r

9 r

D

CH

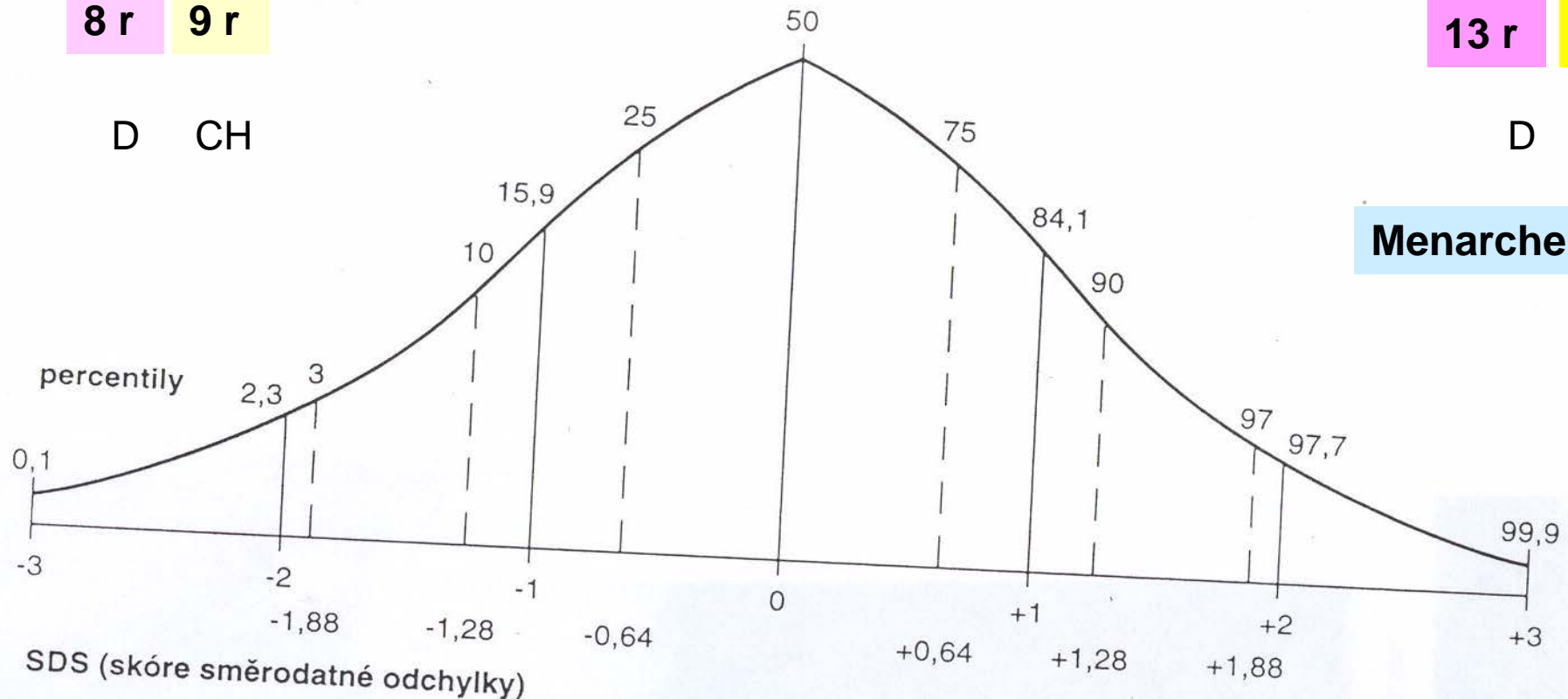
13 r

14 r

D

CH

Menarche >15 r



Urychlení růstu : ne
Psychika : ne

Izolované projevy – nejedná se o PP
varianta normálního vývoje,
benigní, neléčíme

Pohlavní vývoj : ano (B, G, P)
Urychlení růstu : ano
Psychika : ano

Kompletní
Předčasná puberta

Předčasný vývoj

Telarché
praecox (TP)

Telarché
variant (TV)

Menarché praecox (MP)

Adrenarché praecox (AP)
Pubarché praecox (PP)

Centrální (CPP)

- *gonadotropin dependentní*
- *izosexuální*

Periferní (PPP)

- *gonadotropin independentní*
- *izosexuální*
- *heterosexuální*

Kompletní PP:
průběh plynulý, undulující, nebo různé tempo progrese

Projevy předčasné puberty

Vývoj sekundárních pohlavních znaků



Dívky před 8. narozeninami – předčasná
mezi 8. a 9. narozeninami – hraniční, časná

Prsy

Ochlupení pubické, axilární

Obvykle i růst, změna psychiky



Chlapci před 9. narozeninami – předčasná
mezi 9. a 9,5 rokem – hraniční, časná

Penis, varlata

Ochlupení pubické, axilární

Obvykle i růst, změna psychiky

Sekulární trend v nástupu puberty

- **Které všechny faktory ?**
- **Adipozita ?**
- **Zevní prostředí ?**
- **Endokrinní disruptory?**

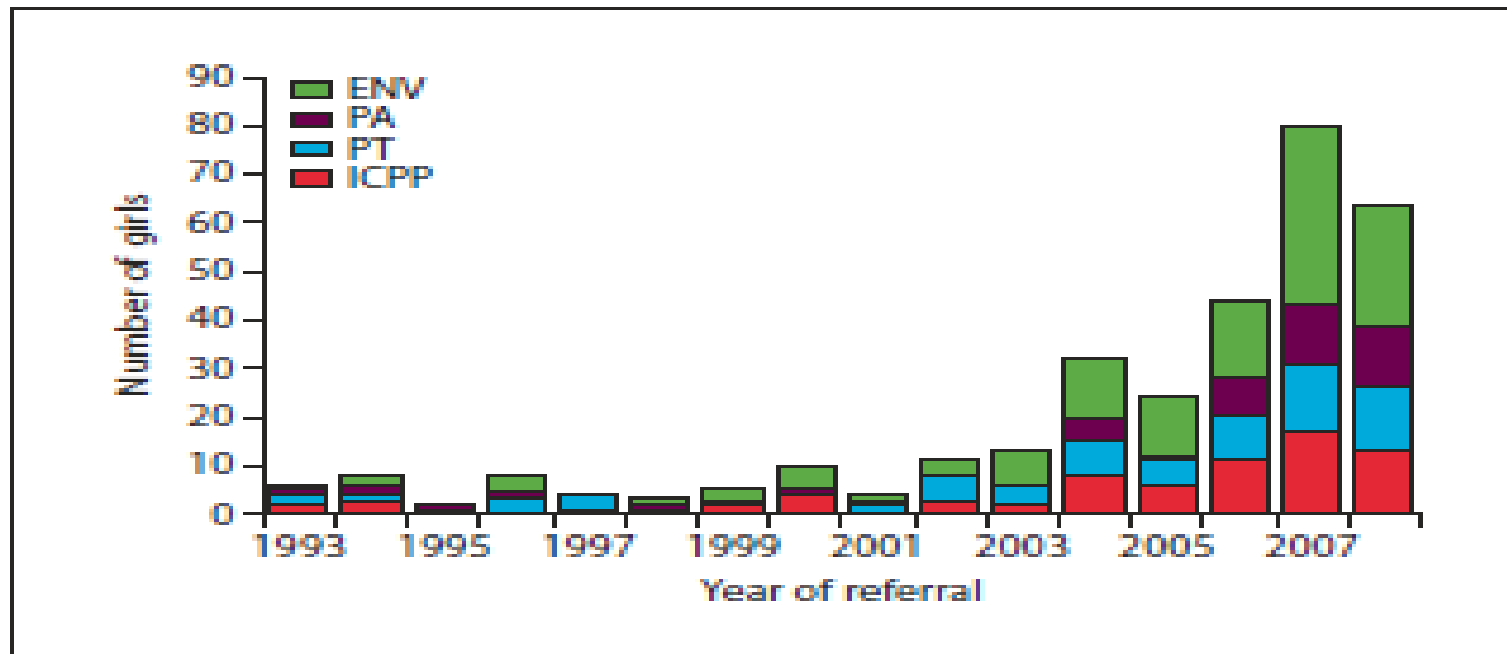


Fig. 5. Number of girls per year diagnosed with early normal puberty (ENV), premature adrenarche (PA), premature thelarche (PT), and idiopathic CPP (ICPP) according to year of referral (1993–2008) in a single tertiary pediatric endocrine center. Reproduced with permission [13].

Co je třeba posoudit u předčasné puberty

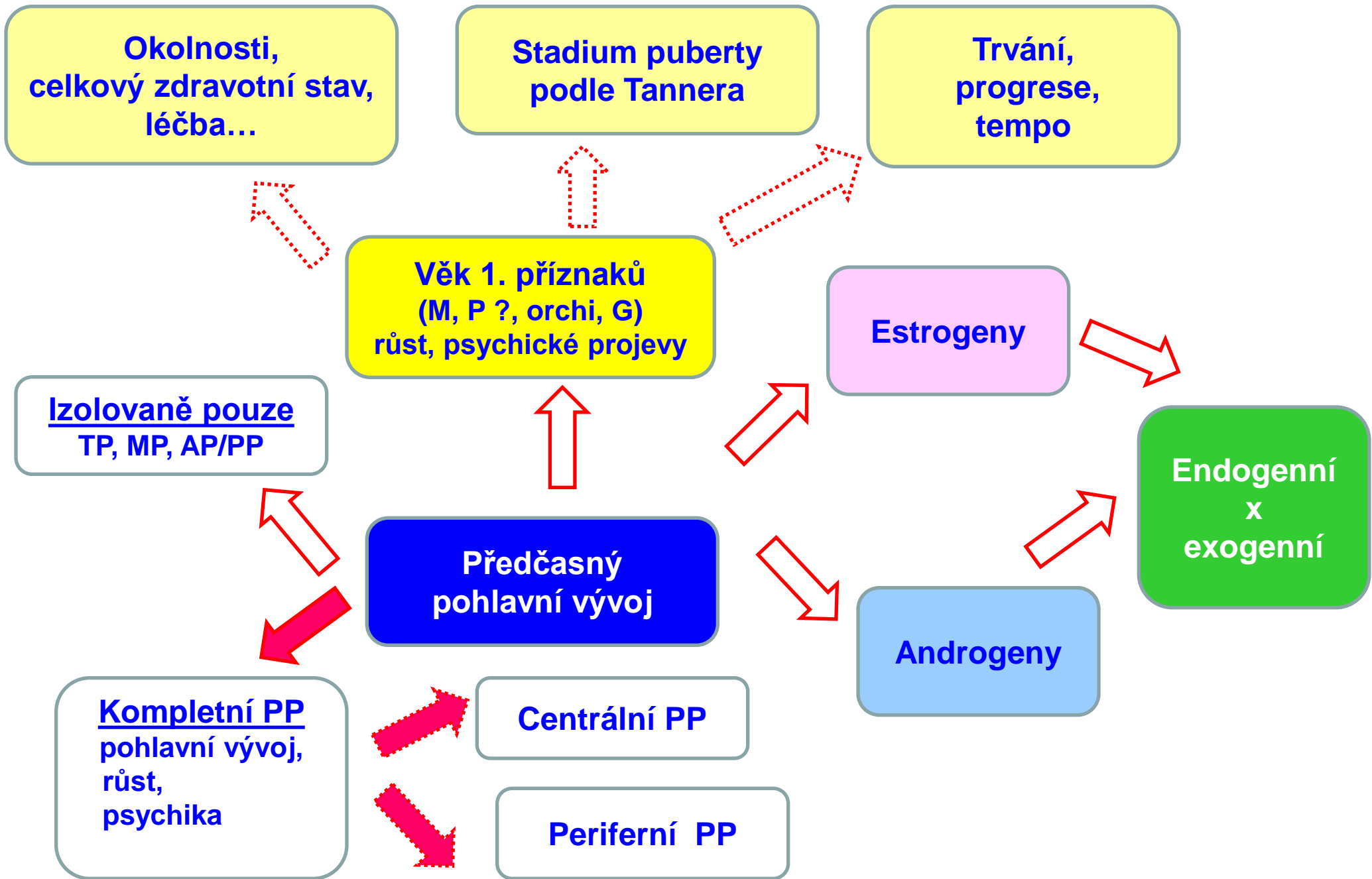
1. **Koho** je třeba vyšetřit?
2. **Odlišit** centrální PP (CPP) a periferní PP (PPP).
3. **Rychlost** postupu.
4. **Které** pohlavní steroidy (androgeny ...estrogeny)?
5. **Anamnéza**.
6. **Somatický nález**.
7. Dosažené **stadium** puberty, **progrese**, **trvání** puberty.
8. **Kostní věk**, **MR** mozku, **gynekologické** vyšetření u dívek, **UZ...**

Cíl vyšetření

1. **Věk** 1. příznaků, **průběh**, **postup** (urychlení **BA** ?!), **obtíže**, **růstové tempo**, **psychika**
2. Možný **zevní zdroj** hormonů, **celkové onemocnění** a léčba
3. Odlišit **kompletní a inkompletní** předčasný pohlavní vývoj
4. U **kompletní** předčasné puberty:
centrální předčasná puberta x **předčasná „pseudopuberta“**

Vyšetření

1. Podrobná **anamnéza**
2. **Somatické vyšetření** – fyzikální nález interní
3. Určení **stupně pohlavního vývoje** (Tannerova stadia) – u chlapců vždy orchidometrie
4. Hodnocení **růstového tempa**
5. **Kostní věk** (urychlení podle dynamiky puberty)
6. **Základní laboratorní vyšetření** (FSH, LH, E2, T, PRL, FT4, TSH, DHEAS, A-dion, 17-OHP, IGF-1, kortizol)
Stimulační testy (GnRH), ACTH test někdy (k vyloučení PPP)
bazální LH $>0,2 - 0,3$ mIU/l (ICMA) (nebo 0,6 mIU/l IFMA) se pokládá za **diskriminační** hladinu pro **progredující** CPP.
7. **Zobrazovací vyšetření** UZ: varlata, nadledviny, MR mozku děti mladší 4 (6) r, **chlapci vždy**, též pokud rychlý průběh, neurologické příznaky, ev. CT
8. **Další upřesňující vyšetření** (gynekologie: UZ a funkční cytologie poševní sliznice)



U dítěte s projevy předčasného dospívání se doporučuje

- ❖ **Úvodní klinická a laboratorní kontrola s odstupem 3-4 (6) měsíců:** dynamika růstu a pohlavního vývoje.
- ❖ **Nejednoznačné výsledky** mohou vést k nesprávné interpretaci, potřebě dalšího zbytečného upřesňujícího vyšetření a někdy též k neindikované léčbě.
- ❖ Pokud jsou projevy **předčasné puberty spojené s urychlením růstu a kostního zrání**, pomýšlíme na centrální nebo periferní předčasnou pubertu a komplexní vyšetření musí být provedeno **neodkladně!**

Chyby a omyly

- **Věková hranice** pro urychlení puberty
- **Přiměřenost** pohlavního vývoje k věku (rodiče, pediatr)
- **Celkový zdravotní stav**, předchorobí, léčba
- Hodnocení **růstu** ve vztahu k věku a pohlavnímu vývoji
- **Nepřiměřené vyšetřovací metody** (biopsie mléčné žlázy...)
- **Tukové mammy** nejsou předčasná puberta

Inkompletní předčasná puberta

varianta normy

nejedná se o skutečnou předčasnou pubertu,

předčasně pouze některý izolovaný projev pohlavního vývoje,

růst není urychlen, nejsou psychické projevy

Kompletní předčasná puberta		Inkompletní předčasná puberta
Urychlený pohlavní vývoj, urychlení růstu, změny chování a psychiky		izolovaný předčasný vývoj jen některého znaku pohlavního vývoje bez urychlení růstu a kostní maturace
CPP (centrální předčasná puberta)	PPP (předčasná pseudopuberta)	Telarché praecox Adrenarché (pubarché) praecox Menarché praecox
Gonadotropin-dependentní	Gonadotropin-independentní	
Aktivace osy hypotalamus-hypofýza-gonády vzestup sekrece GnRH a (následně \uparrow LH \uparrow FSH a \uparrow E2 nebo \uparrow T)	Zvýšená tvorba pohlavních steroidů (\uparrow E2 nebo \uparrow T) suprese osy hypotalamus-hypofýza gonády (\downarrow LH \downarrow FSH)	Mechanismus není známý, nebo není spojeno s plnou aktivací osy hypothalamus-hypofýza-gonády
Gonády symetricky zvětšené	Gonády nezvětšené (dětské) nebo asymetricky zvětšené výjimka: testotoxikóza	Gonády prepubertální velikosti
Zdroj pohlavních steroidů hormonů vždy endogenní (vaječníky, varlata)	Zdroj pohlavních steroidů endogenní (gonády, nadledviny, jiný u hCG produkujícího nádoru) nebo zdroj hormonů exogenní	<u>Telarche praecox:</u> bazální LH < 0,2-0,3 mIU/l <u>Adrenarche praecox:</u> DHEAS mírně zvýšen, odpovídá BA, prepubertální 17-OHP a T

Kompletní předčasná puberta

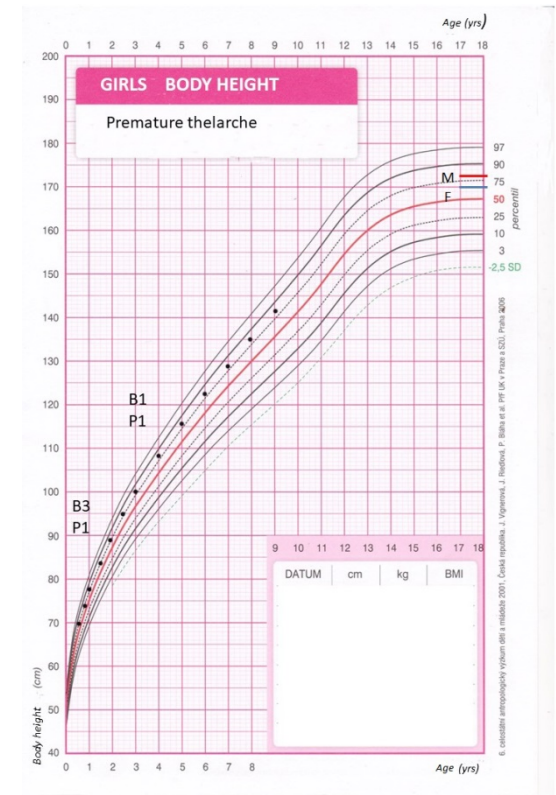
Inkompletní předčasná puberta

CPP (centrální předčasná puberta)	PPP (předčasná pseudopuberta)	
Pohlavní vývoj vždy izosexuální	Pohlavní vývoj izosexuální (častěji) nebo heterosexuální	Telarche praecox: obvykle dívka mladší než 3 roky, 2. vrchol kolem 7 let
<ul style="list-style-type: none">• idiopatická		Adrenarché praecox: obvyklý věk 6-7 let
<ul style="list-style-type: none">• organicky podmíněná		dívky: není předčasný vývoj prsů, může být mírné urychlení růstu
<ul style="list-style-type: none">• sekundární		obě pohlaví: bez projevů virilizace
Průběh harmonicky	Průběh disharmonický	

GnRHa: gonadoliberin FSH: folikuly stimulující hormon LH: luteinizační hormon
E2: estradiol T: testosteron

Telarché praecox

- ❖ I u **chlapců** - po narození (Halbanova reakce).
- ❖ **Dívka:** obvykle věk **<3 roky**, do **B3 (M3)**, většinou *oboustranně*.
- ❖ **Mamily** růžové, dětský vzhled, nad úroveň hrudníku, parenchym mléčné žlázy v různém rozsahu.
- ❖ **1. vrchol:** v prvních 2 letech života, **2. vrchol** mezi 6.-8. rokem.
- ❖ **Hormonální zdroj endogenní** (zrání osy H-H-G), **zevní** (kojící matka, fytoestrogeny (soja), levandulový olej, kosmetické prostředky u matky-výtažky z placenty).
- ❖ Pokud **poprvé až po 2.-3. roce**, **trvá** po dosažení **4 let a/nebo kdykoliv výrazně progreduje**, současně se urychluje **růst** nebo se objeví **další projevy** puberty, je **nutné** podrobné vyšetření k **vyloučení kompletní** předčasné puberty
- ❖ (**může být i pomalu progredující**).



Izolovaná menarché precox

- **cyklické poševní krvácení bez přítomnosti jakýchkoliv jiných projevů puberty.**
- **Vzácně**, časově ohraničená záležitost (jednorázově nebo opakovaně)
- M1 P1 zdravá dívka
- V období krvácení: na **Uz se zobrazí endometrium**
- **Příčina ?** Určitá aktivace reprodukční osy? ↑ FSH, ↑ E, citlivost endometria k E (hladina nestačí k zvětšení prsů).
- **Někdy:** ovariální cysty.
- **Diferenciální diagnostika poševního krvácení:** vyloučit zneužití, trauma, maligní onemocnění, koagulační poruchu.
- **Krvácení obvykle samo ustoupí.** Po spontánním odeznění menarché precox nejsou pozorovány následky s dopadem na průběh puberty a/nebo budoucí fertilitu.

Pubarche (adrenarche precox)

Ochlupení pubické, axilární, tělesný odér, akné, maštění vlasů, růstové tempo

- **Věk** (obvykle kolem 7. roků u obou pohlaví)
- **BA** není významně urychlen
- **Není virilizace** u dívek, u chlapců se **nezvětšuje penis**
- **↑ DHEAS** (pubarché), může být i **↑ A-dion** (adrenarché)
- Kortizol, 17-OHP a testosteron **v normě**
- **Vyloučit** jiné stavy (UZ, gynekologie, ACTH test?)
- Observace, **neléčíme**, „konstituční urychlení“

Pokud časně nastupující adrenarché (pubarché) progreduje, je urychlení růstu a kostní maturace, je nutno pátrat po příčinách.

V takovém případě se **nejedná o izolovanou adrenarché (pubarché) praecox!**

Chlapci: P2 a více, **zvětšení penisu, malý objem varlat.**

Dívky: M1, P2 a více, někdy též postnatální virilizace genitálu (adrenální bloky, nádory).

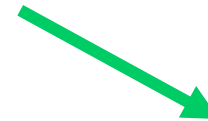
Předčasná puberta kompletní

urychlení pohlavního vývoje, růstu, psychické projevy



Gonadotropin-dependentní

Centrální
(osa hypothalamus-hypofýza-gonády)



Gonadotropin-independentní

Periferní
(není aktivace reprodukční osy)

Kompletní předčasná puberta		Inkompletní předčasná puberta
Urychlený pohlavní vývoj, urychlení růstu, změny chování a psychiky		izolovaný předčasný vývoj jen některého znaku pohlavního vývoje bez urychlení růstu a kostní maturace
CPP (centrální předčasná puberta)	PPP (předčasná pseudopuberta)	Telarché praecox Adrenarché (pubarché) praecox Menarché praecox
Gonadotropin-dependentní	Gonadotropin-independentní	
Aktivace osy hypotalamus-hypofýza-gonády vzestup sekrece GnRH (následně ↑ LH ↑ FSH a ↑ E2 nebo ↑ T)	Zvýšená tvorba pohlavních steroidů (↑ E2 nebo ↑ T) suprese osy hypotalamus-hypofýza gonády (↓ LH ↓ FSH)	Mechanismus není známý, nebo není spojeno s plnou aktivací osy hypothalamus-hypofýza-gonády
Gonády symetricky zvětšené	Gonády nezvětšené (dětské) nebo asymetricky zvětšené výjimka: testotoxikóza	Gonády prepubertální velikosti
Zdroj pohlavních steroidů hormonů vždy endogenní (vaječníky, varlata)	Zdroj pohlavních steroidů endogenní (gonády, nadledviny, jiný u hCG produkujícího nádoru) nebo zdroj hormonů exogenní	<u>Telarche praecox:</u> bazální LH < 0,2-0,3 mIU/l <u>Adrenarche praecox:</u> DHEAS mírně zvýšen, odpovídá BA, prepubertální 17-OHP a T

Kompletní předčasná puberta

Inkompletní předčasná puberta

CPP (centrální předčasná puberta)	PPP (předčasná pseudopuberta)	
Pohlavní vývoj vždy izosexuální	Pohlavní vývoj izosexuální (častěji) nebo heterosexuální	Telarche praecox: obvykle dívka mladší než 3 roky
<ul style="list-style-type: none">• idiopatická		Adrenarché praecox: obvyklý věk 6-7 let
<ul style="list-style-type: none">• organicky podmíněná		dívky: není předčasný vývoj prsů, může být mírné urychlení růstu
<ul style="list-style-type: none">• sekundární		obě pohlaví: bez projevů virilizace
Průběh harmonicky	Průběh disharmonický	

GnRHa: gonadoliberin FSH: folikuly stimulující hormon LH: luteinizační hormon
E2: estradiol T: testosteron

Etiologie kompletní předčasné puberty centrální

Idiopatická Centrální předčasná puberta

Genetické faktory

Mutace Kiss genu, Kiss peptinu (KISS1) nebo receptoru pro Kisspeptin (KISS1R)
Mutace genu MKRN3 (vznik deficitu MKRN3)
Aktivační mutace LH receptoru a další

Organická příčina

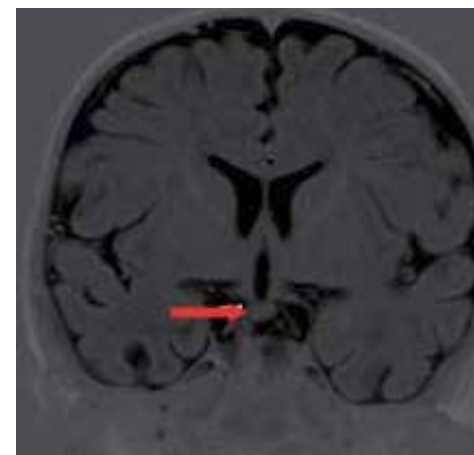
Nádory CNS

hamartom
astrocytom
adenom hypofýzy
gliom
germinom

Jiné léze CNS

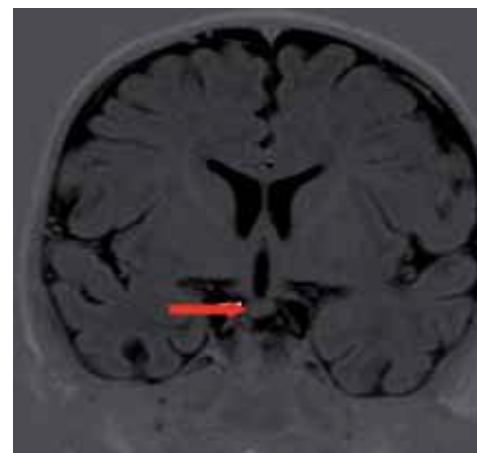
vrozené vývojové vady mozku a míchy
hydrocefalus
krvácení do CNS
úrazy hlavy
meningoencefalitidy
ozáření hlavy při léčbě leukemie

Předchozí expozice pohlavním steroidům (CAH, MAS, zevní zdroj)



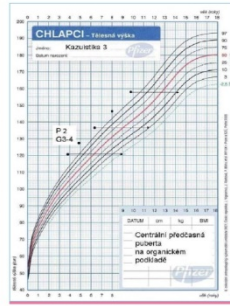
m. Recklinghausen: časté endokrinopatie

- 30-50% případů NF1 vlivem nové mutace (cca polovina případů má familiární podklad).
- projevy neurologické, kožní, endokrinní, oční, onkologické a další
- manifestace obvykle střední dětský věk
- příznaky: skvrny barvy bílé kávy a neurofibromy
- častější výskyt nádorů v různé lokalizaci, včetně intrakraniálních nádorů (astrocytomy, gliomy)
- puberta předčasná (i nenastupující), tyreopatie, deficit růstového hormonu

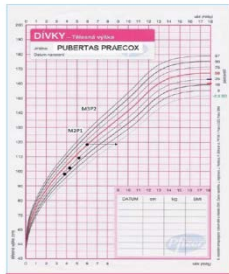


gliom optiku s propagací do hypothalamu, s rozvojem obstrukčního hydrocefalu

DIAGNOSTIKA A LÉČBA

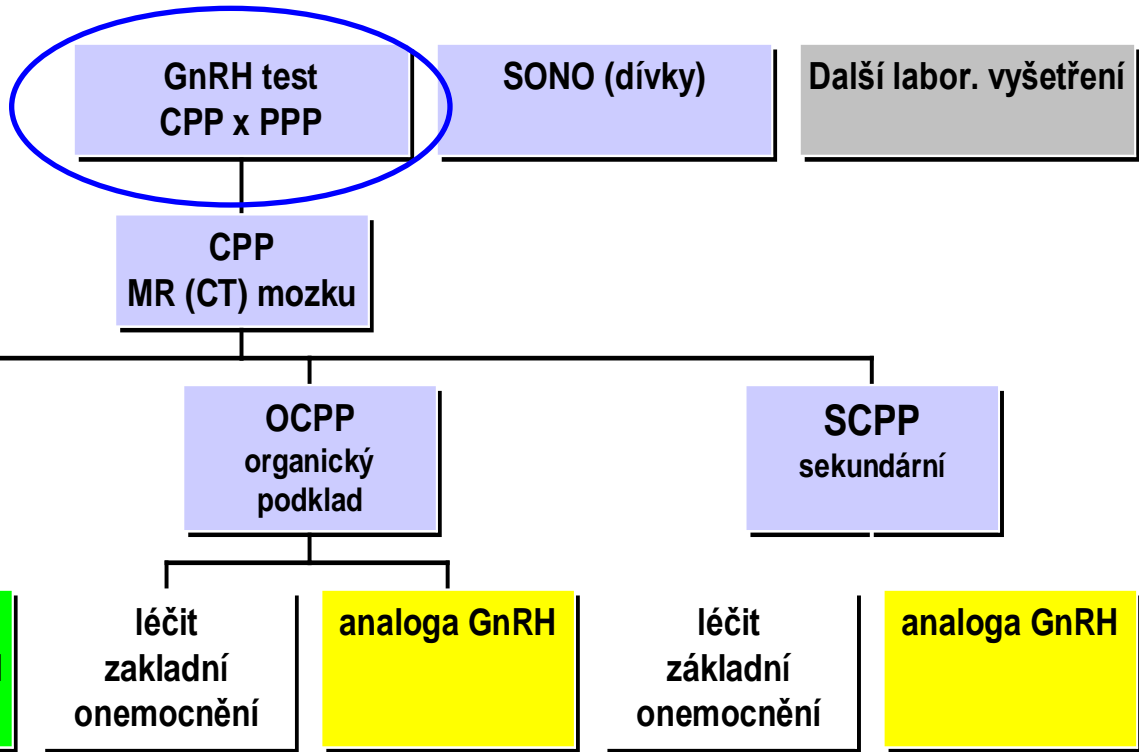


Obrázek 2: Přibližný věkový odhad, vzhlední charakteristika, bezúhonné momenty a příznaky pubertální u dívků v období přechodné puberty



M1 - dosáhlý stupeň vývoje prsu podle Tannerovy stupnice
P2 - dosáhlý stupeň vývoje pubického ochlupení podle Tannerovy stupnice
Spíše ukazuje vzhlední charakteristika

PŘEDČASNÁ PUBERTA
Kritéria splněna ?
(věk, znaky dleTannera, růst)



CENTRÁLNÍ PŘEDČASNÁ PUBERTA (CPP)

- **Předčasná aktivace** reprodukční osy
- ↑ **Sekrece** pohlavních steroidů
- **Sexuální vývoj**: děloha, prsní žláza ...
- **Akcelerace** růstu, **progrese** kostní maturace, **bez léčby** nastává **časnější ukončení růstu** a **malý vzrůst**.

CÍL LÉČBY u CPP

- **zastavit** předčasné dospívání
- **zpomalit** progresi kostní maturace
- **zlepšit** růstovou prognózu
- **přiblížit** vývoj vrstevníkům

NELEČIT

- **izolované formy PP:** telarche praecox
pubarche praecox
- **familiární** časný nástup puberty, pomalá progrese
- **hraniční** nástup puberty, pomalá progrese
- **dobrá** růstová prognóza, malá akcelerace BA

LÉČÍME

- organická příčina CPP : pokud lze: **základní onemocnění, puberta** obvykle rychle progreduje !!!
- **špatná růstová prognóza** s/bez deficitu STH
- výrazná **akcelerace** kostního věku (BA), **mladší** věk
- **CAVE: anomálie CNS a nádory CNS (MRI mozku) !!!**

Předpoklad úspěšné léčby CPP

- Léčit jen indikované případy
- Zahájit léčbu včas: BA \leq 11 r
- Ukončit léčbu včas: BA 12 – 13 r

Po ukončení léčby následuje normální pohlavní vývoj
Finální výška se blíží dědičnému růstovému potenciálu

BA: kostní věk

Sekundární CPP

Stavy vedoucí k urychlení pohlavního vývoje

↑ T a androgenní prekursorů ... ↑ E2)

- dlouhodobě neuspokojivá kompenzace
- urychlení kostní maturace (BA) předčasná pseudopuberta



Při zlepšení úrovně léčby

↓ *suprese gonadotropinů (negativní zpětná vazba)*



- Při významném urychlení BA → ↑↑ LH → spuštění puberty

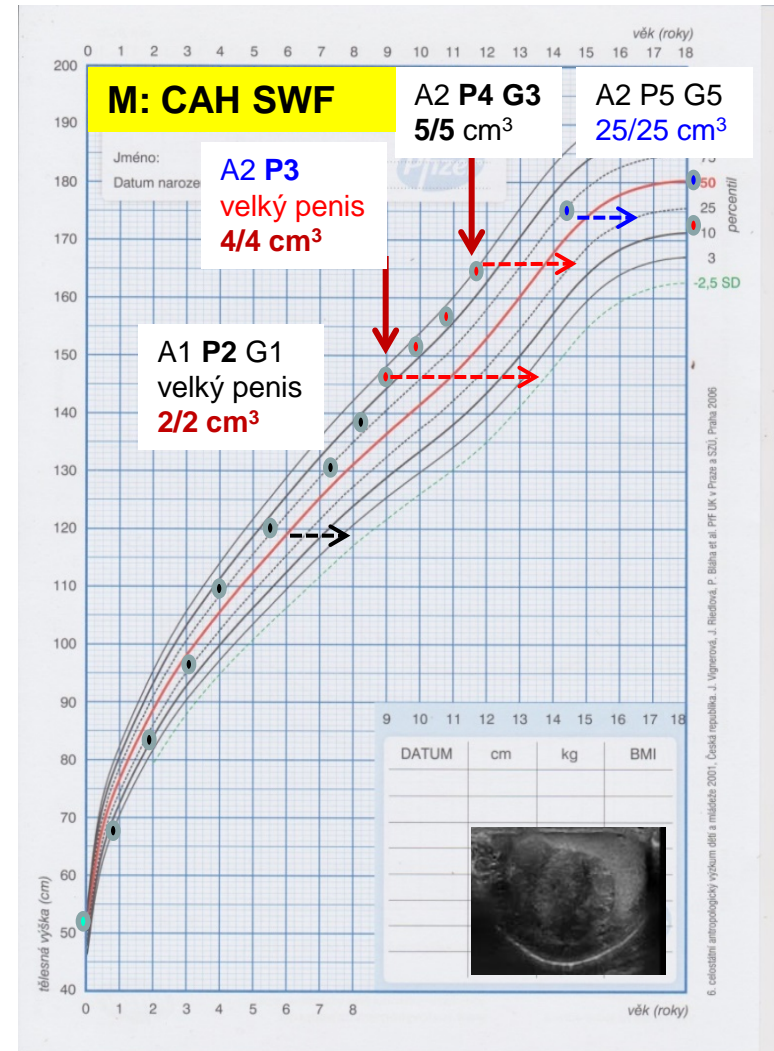
• **NUTNO zachytit a správně posoudit!!!**

- urychlení růstu

Dívky: **vývoj prsů** (gonadarché),
děloha, ovaria

Chlapci: **↑ objem varlat** (gonadarché)

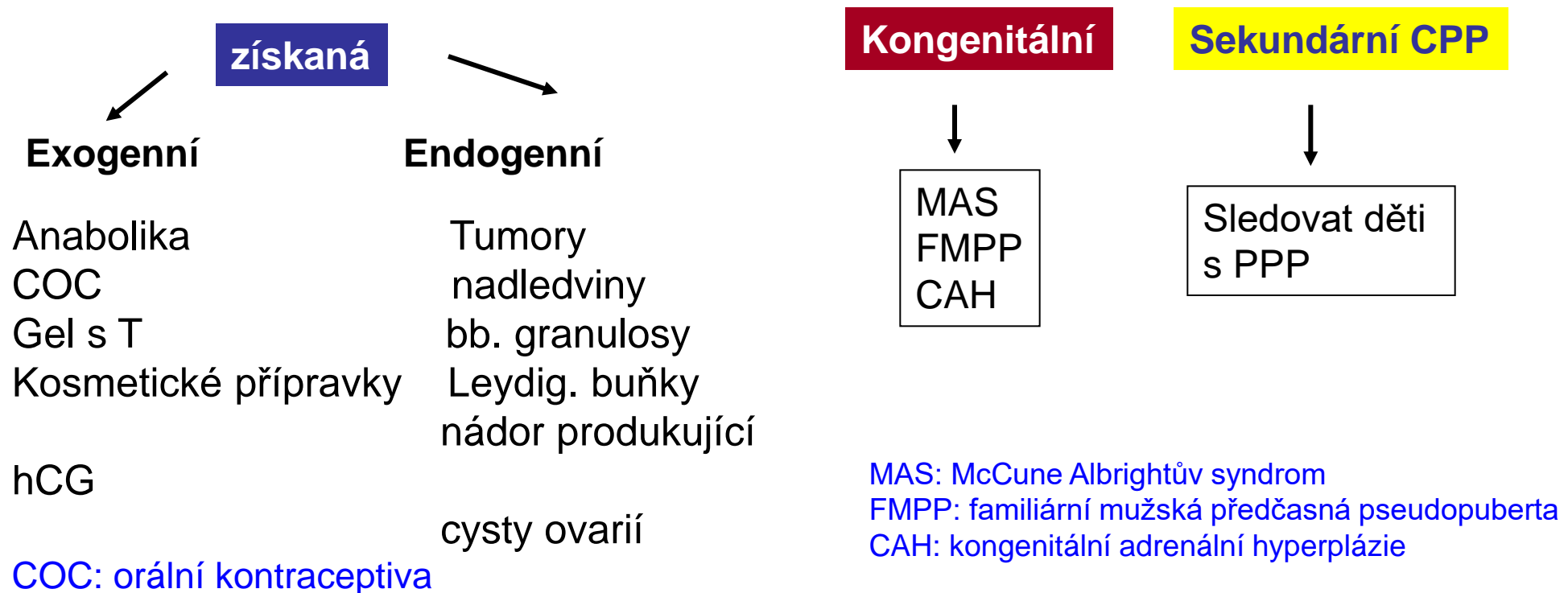
- *Léčbou GnRHa lze příznivě ovlivnit finální tělesnou výšku.*



↑ začátek a konec léčby GnRHa

Periferní předčasná puberta (PPP)

- Vliv pohlavních steroidů, jejichž tvorba je **na jiném podkladě**, než po aktivaci osy hypothalamus – hypofýza – gonády. Isosexuální nebo heterosexuální.



Etiologie předčasné pseudopuberty (gonadotropin-independentní)

Adrenální

blok adrenální steroidogeneze s nadprodukcí androgenů
nádor (s produkcí androgenů, estrogenů, nebo vzácně androgenů a estrogenů)

Gonadální

nádory s produkcí androgenů nebo estrogenů (vaječník, varle)
McCuneův-Albrightův syndrom
familiární testotoxikóza
ovariální cysta

Nádor s produkcí hCG

CH: nádory ze zárodečných buněk, varle, mozek, plíce, játra, retroperitoneum
D: choriokarcinom ovaria, teratom, stromální tu, embryonální tu

Nádor s produkcí gonadotropinů

CNS, kůra nadledvin, pankreas

Jiné

jatrogení
vystavení zevnímu zdroji pohlavních steroidů
primární hypotyreóza

Diagnostika

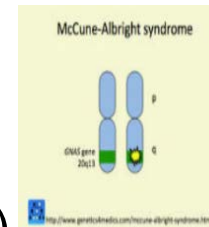
- **Které steroidy** a jejich **zdroj** (estrogeny, androgeny)?
- **Dynamika** (nádory, cysty...).
- **Vrozené stavy**



Obr. 2.7. Cysta pravého vaječníku 86x57 mm u dívky s telarché praeox

McCune-Albrightův syndrom

Klasicky: PPP, pigmentace café au lait, kostní fibrozní dysplázie
Obvykle předčasná puberta mezi 2.-6. rokem. Krvácení +/-, prsy +/-.



Familiární mužská předčasná pseudopuberta (FMPP)

„testotoxikóza“

aktivační mutace receptoru pro LH – PP jen u chlapců

od prvních let života předčasná izosexuální pseudopuberta

varlata proti *dosaženému stupni virilizace* často **relativně malá** ↑ T, ↓ FSH a LH

MAS (dívky, i chlapci)

Somatická aktivující mutace GNAS (gen kodující stimulaci Gs α v intracelulární kaskádě v endokrinních buňkách a dalších tkáních. Mutace v mozaikové formě, heterogenní klinické spektrum a tíže.

Klinicky: izolované fraktury, Cushingův syndrom, sublinická hypotyreóza. Obvykle předčasná puberta mezi 2.-6. rokem. Vaginální krvácení, vývoj prsů (nemusí být). Krvácení se může opakovat, někdy naopak není krvácení, ale kolísavé zvětšení prsů. Ovariální cysty produkující E.

Klasicky: 3áda

- ❖ PPP (předčasná pseudopuberta)
- ❖ pigmentace café au lait
- ❖ kostní fibrozní dysplázie

Familiární mužská předčasná puberta (familial-male limited pseudoprecocious puberty)

- vzácná AD porucha
- **aktivační mutace** receptoru pro LH
- jen **chlapci**
- od prvních let života předčasná izosexuální pseudopuberta
- varlata proti *dosaženému stupni virilizace* často **relativně malá**
- ↑ T, ↓ FSH a LH

Léčba předčasné pseudopuberty (gonadotropin-independentní)

- **Nádory a cysty** (podle primární příčiny)
- **Zevní hormonální zdroj** (odstranit)
- **Vrozené**: oslabit vliv pohlavních steroidů
(antiandrogen, SERM, inhibitor aromatázy)